



⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 43 27 365 A 1

⑯ Aktenzeichen: P 43 27 365.3  
⑯ Anmeldetag: 14. 8. 93  
⑯ Offenlegungstag: 16. 2. 95

⑯ Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**C 07 C 59/68**  
C 07 C 59/88  
C 07 C 235/46  
C 07 C 39/28  
C 07 C 255/50  
A 61 K 31/215  
A 61 K 31/19  
// C 07C 271/06,  
217/80, 255/03, 39/21,  
C07F 9/09

DE 43 27 365 A 1

⑯ Anmelder:

Boehringer Mannheim GmbH, 68305 Mannheim, DE

⑯ Erfinder:

Witte, Ernst-Christian, Dipl.-Chem. Dr., 68165  
Mannheim, DE; Stegmeier, Karlheinz, Dipl.-Chem.  
Dr., 64646 Heppenheim, DE; Dörge, Liesel, Dr., 68259  
Mannheim, DE

⑯ Verwendung von Phenolen und Phenolderivaten als Arzneimittel mit fibrinogensenkender Wirkung

⑯ Die vorliegende Erfindung betrifft die neue Verwendung von Phenolen und Phenolderivaten zur Herstellung von Arzneimitteln mit fibrinogensenkender Wirkung. Gegenstand der Erfindung sind außerdem neue Phenole und Phenolderivate, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten.

DE 43 27 365 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

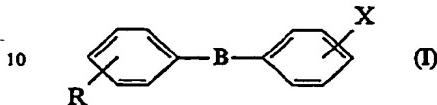
BUNDESDRUCKEREI 12.94 408 067/343

17/41

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die neue Verwendung von Phenolen und Phenolderivaten zur Herstellung von Arzneimitteln mit fibrinogensenkender Wirkung. Gegenstand der Erfindung sind außerdem neue Phenole und Phenolderivate, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten.

5 Die Erfindung betrifft die Verwendung von Phenolen und Phenolderivaten der allgemeinen Formel I



15 zur Herstellung von Arzneimitteln mit fibrinogensenkender Wirkung, in welcher

R Wasserstoff oder ein bis drei Substituenten bedeutet, die unabhängig voneinander aus der Reihe Halogen, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Cyano oder Trifluormethyl ausgewählt sind,  
B eine unsubstituierte oder gegebenenfalls durch ein oder zwei Methylgruppen in beliebiger Stellung substituierte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit bis zu sechs C-Atomen symbolisiert, wobei eines der  
20 gesättigten C-Atome ersetzt sein kann durch ein Sauerstoffatom oder durch eine der Gruppen >NH, >C=O oder >CH–OH, und zwei benachbarte gesättigte C-Atome auch gemeinsam durch eine Gruppe –CONH– oder –NHCO– ersetzt sein können, und  
X in meta- oder para-Stellung zu B steht und folgende Gruppen bedeutet:

- 25 – eine Hydroxygruppe oder eine von dieser abgeleitete C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkylurethan- oder substituierte oder unsubstituierte Phenylurethangruppe,  
– eine unverzweigte oder eine durch eine oder zwei Methylgruppen in beliebiger Stellung substituierte C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkoxy-, omega-Hydroxy-C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>-alkyloxy-, omega-Halogen-C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>-alkyloxy oder omega-Cyano-C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-alkyloxygruppe,  
30 – eine von der omega-Hydroxy-C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>-alkyloxygruppe abgeleitete C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkylurethan-, substituierte oder unsubstituierte Phenylurethan-, Phosphorsäureester-, aliphatische Carbonsäureester- oder, gegebenenfalls substituierte, Benzoesäureestergruppierung,  
– eine Aminocarbonyl-C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-alkyloxy- oder eine N-Hydroxy-aminocarbonyl-C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-alkyloxygruppe  
35 – Carboxymethoxy, 1-Carboxy-ethoxy, 1-Carboxy-propoxy oder 3-Carboxy-propoxy  
– den Rest –O–C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–O–CO–(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>–COOH  
– den Benzoyloxyrest, der gegebenenfalls substituiert ist,

sowie deren Enantiomere, Diastereomere, Z- oder E-Isomere und gegebenenfalls deren physiologisch verträgliche Salze oder Ester.

40 R bedeutet ein bis drei Substituenten, die unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und sich zum Substituenten B in beliebiger Stellung am Benzolring befinden. In der Definition von R bedeutet Halogen Fluor, Chlor, Brom und Jod, wobei Chlor bevorzugt ist. C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkyl oder -Alkoxy beinhaltet einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1–4 C-Atomen, wobei Methyl und Isopropyl bevorzugt sind.

Für B sind unverzweigte Alkylenketten mit 2–6 C-Atomen bevorzugt, wobei eines der gesättigten C-Atome ersetzt sein kann durch ein Sauerstoffatom oder durch eine der Gruppen –NH, >CO oder >CH–OH. Es können aber auch zwei benachbarte gesättigte C-Atome gemeinsam ersetzt sein durch eine Gruppe –CONH– bzw. –NHCO–. Für den Fall, daß ein C-Atom durch ein Sauerstoffatom ersetzt ist, steht das Sauerstoffatom bevorzugt in para-Stellung zu dem Phenoxy-Sauerstoff der Gruppe X. Gleches gilt für die bevorzugte Position einer einzelnen Carbonylgruppe >C=O bzw. für eine sek. Alkoholgruppe >CH–OH. Für den Fall jedoch, daß >C=O bzw. >CH–OH Teil einer Kette B aus drei Kohlenstoffatomen ist, stehen diese Gruppen bevorzugt in alpha-Stellung zu einem der beiden Benzolringe.

Keine Bevorzugungen gibt es für die Stellung von Amino- oder Carbonylamino-Gruppen. Unter den Verbindungen mit ungesättigter Gruppe B sind insbesondere die Gruppen –CO–CH=CH– und –CH=CH–CO– bevorzugt ("Chalkone").

55 Als Verbindungen, die als Bestandteil der Gruppe B neben einer Doppelbindung eine Carbonylamino Gruppe tragen, sind die Zimtsäureamide mit den Resten –CH=CH–CONH– und –NHCO–CH=CH– bevorzugt.

Der Substituent X steht in meta- oder para-Stellung zum Substituenten B. C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkoxy für den Substituenten x bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkoxykette, vorzugsweise Methoxy, Ethoxy und n-Butyloxy.

60 Besonders bevorzugt sind folgende Alkoxy-Gruppen, die am endständigen C-Atom durch eine Hydroxy-, Halogen- oder Cyangruppe substituiert sind: a) omega-Hydroxy-C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>-alkyloxy, b) omega-Halogen-C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>-alkyloxy und c) omega-Cyano-C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-alkyloxy oder/und an dem dem Ethersauerstoff benachbarten C-Atom eine oder zwei Methylgruppen tragen. Omega-Hydroxy-C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>-alkyloxy bedeutet vorzugsweise 2-Hydroxy-ethoxy, 4-Hydroxybutoxy, 3-Hydroxy-2-propoxy oder 3-Hydroxy-2-methyl-2-propoxy. Omega-Halogen-C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>-alkyloxy bedeutet bevorzugt omega-Chlor-C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>-alkyloxy, und hier insbesondere 2-Chlor-ethoxy- und 4-Chlorbutoxy. Omega-Cyano-C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-alkyloxy bedeutet bevorzugt Cyanmethoxy- und 5-Cyano-pentyloxy.

Umfaßt die Gruppe X eine C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkylurethangruppe, so kann die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt sein. Bevorzugt sind Methyl, Ethyl und t-Butylurethan. Der Phenylrest im Phenylurethan kann sowohl unsubstituiert

iert als auch durch Halogen, vorzugsweise Chlor, in 3- oder 4-Stellung substituiert sein.

Umfäßt der Substituent X einen Benzoesäureesterrest, so ist der Phenylrest gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert, vorzugsweise mit Halogen, Methoxy oder Methyl. Als aliphatische Carbonsäureesterreste kommen vorzugsweise die der Essigsäure, Propionsäure oder n- oder iso-Buttersäure in Frage. Bedeutet X den Benzoyloxyrest, so kann dieser gegebenenfalls in meta- oder para-Stellung substituiert sein, vorzugsweise durch Halogen.

Besonders bevorzugte Reste R sind 4- oder 3-Chlor, 4-Fluor, 4- oder 3-Trifluormethyl, 4-Methyl, 4-Methoxy, 4-Cyano, 2,4-di-Chlor und 2-Methoxy-5-Chlor.

Besonders bevorzugte Reste B sind  $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{NHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ ,  $>\text{CHOH}$ ,  $-\text{NHCO}-$ ,  $-\text{CONH}-$ ,  $\text{NHCOCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$ , Carbonyl, unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen oder unverzweigtes C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylencarbonyl, insbesondere Ethylen carbonyl, Trimethylencarbonyl und Pentamethylencarbonyl.

Bevorzugte Reste X stehen in para-Stellung zu B und sind Hydroxy, Carboxymethoxy, 1-Carboxy-ethoxy, 1-Carboxy-propoxy, 3-Carboxy-propoxy, 2-Hydroxy-ethoxy, 3-Hydroxy-propyl-2-oxy, 3-Hydroxy-2-methylpropyl-2-oxy, Propyl-2-oxy und der Rest  $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{(CH}_2)_2-\text{COOH}$ .

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R 4-Chlor, 4-Trifluormethyl oder 4-Cyano bedeutet, B  $>\text{CHOH}$ ,  $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ , Trimethylen, Trimethylencarbonyl oder Pentamethylencarbonyl ist, X in para-Stellung zu B steht und 1-Carboxy-ethoxy, Propyl-2-oxy, 3-Hydroxy-propyl-2-oxy oder den Rest  $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{(CH}_2)_2-\text{COOH}$  darstellt.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche, in denen R 4-Chlor bedeutet, X in para-Stellung zu B steht und 1-Carboxy-ethoxy bedeutet und B Trimethylen, Trimethylencarbonyl oder Pentamethylencarbonyl darstellt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch neue unter die Formel I fallende Phenole und Phenolderivate.

In der Literatur sind bereits unter die Formel I fallende Verbindungen beschrieben, in denen

a) B die Gruppe  $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$  bedeutet, R das Chloratom in para-Stellung ist, X in para-Stellung die Hydroxygruppe, Carboxymethoxy, 1-Carboxy-propoxy oder der p-Chlorbenzoyloxyrest ist,

b) R Wasserstoff und X in para-Stellung die Hydroxygruppe ist, während B die Gruppe  $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$  bedeutet,

c) R das Chloratom in para-Stellung ist, B die Trimethylengruppe bedeutet und X in para-Stellung die Hydroxygruppe darstellt,

d) X in para-Stellung der 1-Carboxy-ethoxy-Rest und R in para-Stellung das Chloratom ist, während B die Methylen-, Carbonyl- oder Aminomethylengruppe ist,

e) X in para-Stellung den 3-Hydroxy-propyl-2-oxy-rest bedeutet, R in para-Stellung das Chloratom ist und B die Gruppe  $>\text{CHOH}$  bedeutet.

So wird die Verbindung mit R = H, B =  $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$  und X = 4-OH im Zusammenhang mit Phosphomonoesterase-Hemmung von Aso und Murakoshi in den Symposia on Enzyme Chem. 8, 64-65 (1953) (Jap.) genannt. Andere Arbeiten beschreiben ihre Verwendung als Ausgangsmaterial oder als Reaktionskomponente. Sie wird ebenso wie die Verbindung mit R = Cl, B =  $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$  und X = 4-OH z. B. in der DE-OS 21 49 070 als Vorstufe für die Herstellung lipidsenkender Substanzen beschrieben.

Die Verbindung mit R = 4-Cl, B =  $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$  und X = 4-OCH<sub>2</sub>-COOH ist ebenfalls Gegenstand der DE-OS 21 49 070. Sie gehört zu einer Reihe sowohl die Serumlipide als auch die Cholesterinspiegel senkender Substanzen, die z. B. gegen Atherosclerosis wirksam sind.

Die Verbindung mit R = H, B =  $-(\text{CH}_2)_3-$  und X = 4-OH diente als Ausgangsmaterial für die Synthese lipidsenkender Verbindungen vom "Fibrat"-Typ (Kyushin Pharm. Co., Ltd, J. Med. Chem. 31, 1205-9 (1988)). Sie erwies sich als Hemmstoff für Pilzwachstum (Bultman et al, CA 89 : 85 632), als antimikrobielles Agens (Jurd et al, US 39 15 889, CA 84 : 39 706; Jurd et al, US 38 67 548, CA 83 : 23 435; Jurd et al, US 37 75 541, CA 81 : 22 27d; Kin, et al, Antimicrob. Agents Chemother. 1, 263-7 (1972); Jurd et al, J. Pharm. Sci. 60, 1753-5 (1971); als Algenwuchs hemmende Substanz (Chan und Jurd, Experientia 29, 1196-7 (1973)), und als Sporostaticum (LeWis und Jurd, Spores 5, 384-9 (1972)).

Es wurde nun gefunden, daß die Verbindungen der Formel I hochwirksame Substanzen sind, die die Fibrinogenkonzentration im Blut vermindern, was vor allem zur Behandlung von cardiovasculären Erkrankungen wie der peripheren arteriellen Verschlußkrankheit, der coronaren Herzkrankheit und von cerebralen Durchblutungsstörungen von Bedeutung ist.

Die Auswertung epidemiologischer Studien machte deutlich, daß erhöhte Plasma-Fibrinogenspiegel beim Menschen mit einem deutlich erhöhten Risiko, an einer coronaren Herzkrankheit zu erkranken, verknüpft sind. Hohe Fibrinogenspiegel tragen auf verschiedenen Wegen zur Atherombildung bei: Durch Erhöhung der Plasmaviskosität, als Cofaktor bei der Plättchenaggregation, durch Beeinflussung der Fibrinmenge, die abgelagert wird, wenn die Koagulation initiiert wird. In der Arterienwand akkumuliertes Fibrinogen soll die Proliferation glatter Muskelzellen fördern (Naito et al, Atherosclerosis 83 (1990), 9) und die Einlagerung von LDL und anderen Lipiden beschleunigen (Smith, Eur. Heart J. 11 (1990), 72). Die wichtigsten rheologischen Faktoren der Mikrozirkulation sind die fibrinogenabhängigen Parameter Plasma-Viskosität und Erythrocyten-Aggregation. Hohe Konzentrationen von Fibrinogen (und anderen Proteinfraktionen) führen zu einer enormen Erhöhung der Plasmaviskosität und der Erythrocytenaggregation. Eine therapeutische Absenkung der Plasma-Fibrinogenspiegel bedeutet eine deutliche Verbesserung der Blutfließeigenschaften und damit eine Steigerung der Mikrozirkulation.

lation mit verbesserter Sauerstoffabgabe.

Die Verbindungen der Formel I besitzen eine ausgeprägte fibrinogenenkende Wirkung, die der des als fibrinogenenkend beschriebenen Bezafibrats (Cook et al., TIPS Reviews 11 (1990), 450) überlegen ist.

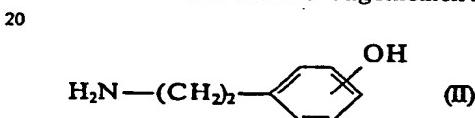
Die Wirkungsweise der erfindungsgemäßen Verbindungen ist nicht zu verwechseln mit der von "Fibrinogen-Antagonisten". Es handelt sich bei letzteren um Stoffe, die in der Lage sind, die Bindung von Fibrinogen an einen auf den Blutplättchen befindlichen GP IIb-IIIa-Rezeptor zu verhindern, während die Verbindungen der allgemeinen Formel I die Konzentration von Fibrinogen im Blut vermindern.

Die Herstellung der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel I ist an sich bekannt.

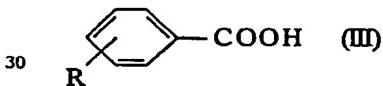
So stellt man z. B. die unter die allgemeine Formel I der vorliegenden Erfindung fallenden Phenole der allgemeinen Formel Ia her,



indem man ein Amin der allgemeinen Formel II



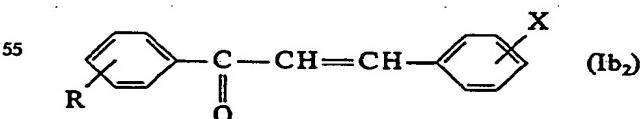
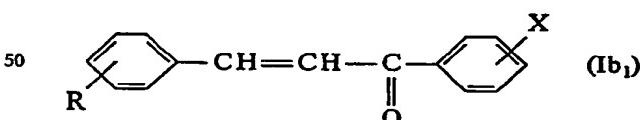
25 in Gegenwart säurebindender Agenzien mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel III



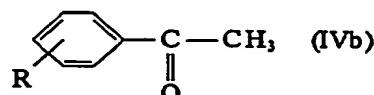
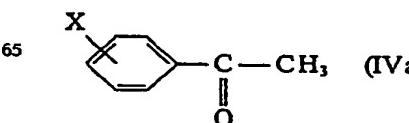
oder einem reaktiven Derivat derselben zur Umsetzung bringt. In den Formeln (I) und (III) hat R die oben genannte Bedeutung. Als reaktive Derivate eignen sich die Säurehalogenide, insbesondere die Säurechloride, oder auch Säureimidazolide. Als säurebindende Agenzien kommen z. B. Alkalihydroxide (Umsetzung unter Schotten-Baumann-Bedingungen) oder organische Basen wie Pyridin (s. z. B. DE-AS 21 49 070) oder Triethylamin in Frage.

Diese Phenole stellen wiederum auch Vorstufen für die unten die allgemeine Formel I fallenden Phenoxyalkylcarbonsäuren bzw. -ester mit B =  $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$  und X = Carboxymethoxy oder 1-Carboxy-ethoxy dar. Derartige Phenoxyalkylcarbonsäuren werden z. B. gemäß DE-AS 21 49 070 durch Umsetzen der Phenole (Ia) mit alpha-Halogenessigsäureestern bzw. alpha-Halogenpropionsäureestern in inertnen Lösungsmitteln wie Butanon-2 und in Gegenwart von Säureakzeptoren wie pulverisiertem Kaliumcarbonat hergestellt. Bevorzugt werden als Halogencarbonsäureester die Ethylester von Brom- oder Chlorcarbonsäuren eingesetzt. Die entstehenden Oxycarbonsäureester werden anschließend durch Erwärmen mit alkoholischer Alkalilauge zu den Carbonsäuren verseift.

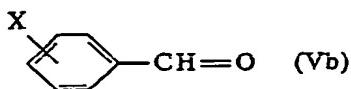
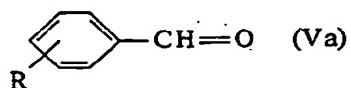
Verbindungen der allgemeinen Formeln Ib<sub>1</sub> oder Ib<sub>2</sub>



60 in denen R und X die oben genannte Bedeutung haben, erhält man durch Kondensation eines Acetophenons der allgemeinen Formel IVa bzw. IVb,



mit einem Benzaldehyd der allgemeinen Formel Va bzw. Vb.



5

Die Kondensation erfolgt bevorzugt in wäßrig-alkalischem Milieu, z. B. in Gegenwart wäßriger Natronlauge. In einzelnen Fällen kann eine Kondensation auch bevorzugt in Gegenwart von Mineralsäure, z. B. wäßrig-alkoholischer Salzsäure, ablaufen.

Die Reduktion der Chalkone Ib<sub>1</sub> bzw. Ib<sub>2</sub> zu den erfundungsgemäßen Trimethylenverbindungen Id verläuft bevorzugt in zwei Stufen: Zunächst werden die Chalkone zu den Dihydrochaikonen der allgemeinen Formel Ic<sub>1</sub> bzw. Ic<sub>2</sub> reduziert,

10

15

20

25

30

35

40

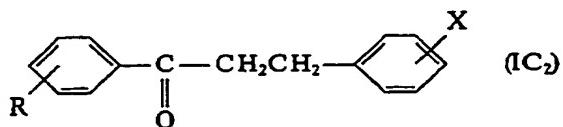
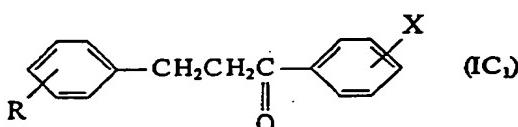
45

50

55

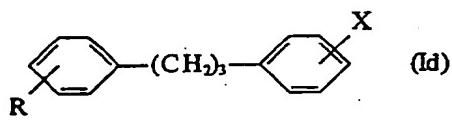
60

65

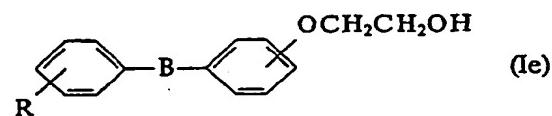


was durch katalytische Hydrierung ersterer z. B. in Gegenwart von Edelmetallen oder in Gegenwart von Homogenkatalysatoren vom Triphenylphosphin/Rhodiumsalz-Typ bei Raumtemperatur und Normaldruck in einem Lösungsmittel wie z. B. THF, erfolgt.

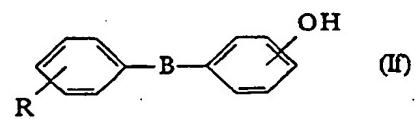
Anschließende Reduktion der Dihydrochalkone unter den Bedingungen der WOLFF-KISHNER-Reduktion, d. h. durch Erhitzen mit Hydrazinhydrat in starkem Alkali, liefert die Trimethylenverbindungen der allgemeinen Formel Id



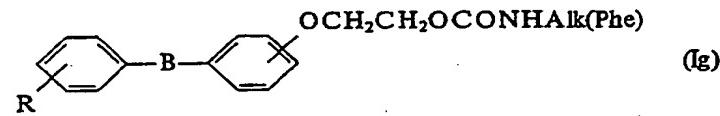
in der R und X die oben genannte Bedeutung haben.  
Verbindungen der allgemeinen Formel Ie



in der R und B die oben genannte Bedeutung haben, werden hergestellt, indem man ein Phenol der allgemeinen Formel If

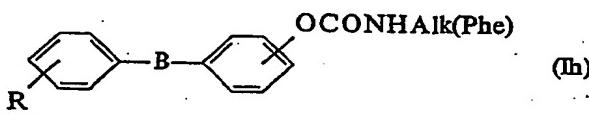


in der Hitze mit 1,3-Dioxolan-2-on (Ethylencarbonat) umsetzt. Die Reaktion erfolgt in einem Lösungsmittel in Gegenwart von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Die weitere Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ie mit Alkyl- oder Phenylisocyanaten führt zu Alkyl- oder Phenylurethanen der allgemeinen Formel Ig

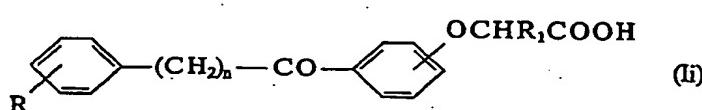


in der R und B die oben genannte Bedeutung haben, Alk den C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest und Phe unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl bedeutet.

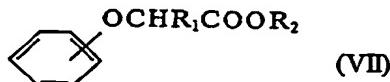
Ebenso führt die weitere Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel If mit Alkyl- oder Phenylisocyanaten unter üblichen Bedingungen zu Alkyl- oder Phenylurethanen der allgemeinen Formel Ih



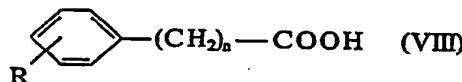
in der R, B, Alk und Phe die oben genannte Bedeutung haben.  
Verbindungen der allgemeinen Formel II



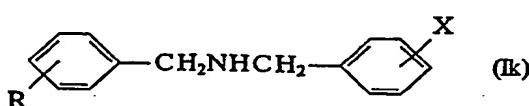
15 in der R die oben genannte Bedeutung hat, n = 1 ist und R<sub>1</sub> Wasserstoff oder Methyl bedeutet, werden hergestellt durch Friedel-Crafts-Acylierung eines Phenoxy carbonsäureesters der allgemeinen Formel VII



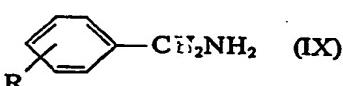
25 in der R<sub>1</sub> die oben genannte Bedeutung hat und R<sub>2</sub> C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet, mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel VIII



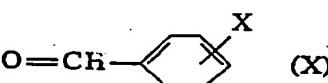
35 in der R die oben genannte Bedeutung hat und n die Zahlen 1-6 bedeutet, in Gegenwart von Polyphosphorsäure als F.-C.-Katalysator. Der dabei erhaltene Ester wird anschließend verseift.  
Verbindungen der allgemeinen Formel I<sub>k</sub>,



45 in welcher R und X die oben angegebene Bedeutung haben, werden hergestellt, indem man ein Benzylamin der allgemeinen Formel IX



55 mit einem Benzaldehyd der allgemeinen Formel X



zum Beispiel in Ethanol zur Schiff-Base reagieren läßt und letztere, ohne sie zu isolieren, bei Normaldruck in Gegenwart z. B. von Platindioxid zu Verbindung Ik hydriert.

60 Gewünschtenfalls können die hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, wenn sie saurer oder basischer Natur sind, in physiologisch verträgliche Salze überführt werden, und im Falle von Carbonsäuren ist ihre Umwandlung in Ester mit physiologisch unbedenklichen Alkoholen möglich.

65 Zur Bildung von Salzen aus Carbonsäuren der allgemeinen Formel I eignen sich pharmakologisch verträgliche anorganische oder organische Basen wie z. B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Methylglukamin, Morpholin oder Ethanolamin. Zur Salzbildung an Basen der allgemeinen Formel I eignen sich als Säuren z. B. Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure und Weinsäure.

Für den Fall, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I eine Carboxylfunktion enthalten, kommen als Ester dieser Carbonsäuren solche mit niederen einwertigen Alkoholen (wie z. B. Methanol oder Ethanol) oder mit mehrwertigen Alkoholen (wie z. B. Glycerin) in Frage. Es seien aber auch solche Alkohole eingeschlossen,

die noch andere funktionelle Gruppen tragen, wie z. B. Ethanolamin.

Aus den erhaltenen Razematen der Verbindungen der allgemeinen Formel I können die reinen Enantiomeren durch Razematspaltung (über Salzbildung mit optisch aktiven Basen) hergestellt werden. Zu reinen Enantiomeren kommt man auch, indem man in der Synthese jeweils optisch aktive Ausgangsstoffe einsetzt.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Substanzen der allgemeinen Formel I mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, z. B. in Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- und Citratpuffer, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure und deren untoxische Salze) und hochmolekulare Polymere wie flüssiges Polyethyloxid zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talcum, hochdisperse Kieselsäuren, hochmolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), tierische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethyenglykole). Für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren wie Applikationsweise, Spezies, Alter oder individuellem Zustand abhängen. Üblicherweise werden die Verbindungen der Formel I in Mengen von 1,5 bis 15 mg, vorzugsweise 5–10 mg pro Tag und pro kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, die Tagesdosis auf zwei Applikationen zu verteilen, wobei bei jeder Applikation zwei Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von je 85 bis 200 mg verabreicht werden. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch nur noch pro Tag eine Tablette mit 100–1000 mg Wirkstoff gegeben werden muß.

Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen und der durch Kombination aller in den Ansprüchen genannten Substituenten die folgenden Verbindungen der Formel I, die als Reinenantiomere, als Enantiomerengemische/Razemate, als E- oder Z-Isomere oder deren Gemische, sowie ggf. als Salze oder/und Ester vorliegen können:

<u>Verb.</u>	<u>R</u>	<u>B</u>	<u>X</u>	<u>Schmp. °C</u>	<u>30</u>
1	H	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-OH	164-165	
2	4-Cl	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-OH	174-175	35
3	4-Cl	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-OCO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl(p)	196-197	
4	4-Cl	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-OCH <sub>2</sub> -COOH	199	
5	4-Cl	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-OCH(Et)-COOH	166-167	40
6	4-Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-OH	33	
7	4-Cl	CH <sub>2</sub>	4-OCH(Me)-COOH	119-121	
8	4-Cl	CO	4-OCH(Me)-COOH	144-146	45
9	4-Cl	CH(OH)	4-OCH(Me)-CH <sub>2</sub> OH	OEL	
10	4-Cl	NHCH <sub>2</sub>	4-OCH(Me)-COOH	n.n.	
11.	4-Cl	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-OCONHET	194-196	50
12.	4-Cl	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-OCONH <sup>t</sup> Bu	175	
13.	4-Cl	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-OCONH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	195-196	
14.	4-Cl	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-OCH <sub>2</sub> -CONHOH	162	55
15.	4-Cl	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-OCH(Me)-COOH	185-186	
16.	4-Cl	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-OC(Me) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	140	
17.	4-Cl	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-OC(Me) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OPO(OH) <sub>2</sub>	157	60
18.	4-Cl	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-OCONHMe	197-198	
19.	4-Cl	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	3-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OH	83-84	

65

Verb.	R	B	X	Schmp. °C	
20.	4-Cl	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OH	159-160	
5	21.	4-Cl	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OCONHMe	172-173
	22.	4-Cl	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OCONH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl (p)	
				201	
10	23.	4-Cl	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-OCH(Me) <sub>2</sub>	179
	24.	4-Cl	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-OCH <sub>2</sub> -CN	118
	25.	4-Cl	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH	187-189
15	26.	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-OH	51-52
	27.	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-OCONHET	68-69
	28.	4-Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-OCONHET	114
20	29.	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-OCH(Me)-COOH	66-67
	30.	4-CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-OCH(Me)-COOH	97-98
	31.	4-CF <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-OCH(Me)-COOH	42-44
25	32.	4-OCH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-OCH(Me)-COOH	82-83
	33.	4-Cl	CH=CH-CO	4-OCH(Me)-COOH	195
	34.	4-OCH <sub>3</sub>	CH=CH-CO	4-OCH(Me)-COOH	163-166
30	35.	4-Me	CH=CH-CO	4-OCH(Me)-COOH	174-177
	36.	4-CF <sub>3</sub>	CH=CH-CO	4-OCH(Me)-COOH	204-207
	37.	4-Cl	CO-CH=CH	4-OCH(Me)-COOH	188-189
35	38.	4-Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO	4-OCH(Me)-COOH	129-130
	39.	4-OCH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO	4-OCH(Me)-COOH	100-102
	40.	4-CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO	4-OCH(Me)-COOH	143-144
40	41.	4-CF <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO	4-OCH(Me)-COOH	152-155
	42.	4-Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO	4-OCH(Me)-COOH	113-114
	43.	4-Cl	NHCO	4-OCH(Me)-COOH	231-232
45	44.	4-Cl	NHCOCH <sub>2</sub>	4-OCH(Me)-COOH	177
	45.	4-Cl	CONH	4-OCH(Me)-COOH	213-214
	46.	4-Cl	CH <sub>2</sub> NH	4-OCH(Me)-CH <sub>2</sub> OH xHCl	138-141
50	47.	4-Cl	CH <sub>2</sub> NHCO	4-OCH(Me)-COOH	187-188
	48.	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	3-OCH <sub>2</sub> -COOH	78-79
	49.	4-Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	3-OCH <sub>2</sub> -COOH	

55

60

65

Verb.	R	B	X	Schmp. °C
50.	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-OCH <sub>2</sub> -COOH	94-95
51.	4-Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-OCH <sub>2</sub> -COOH	12-113
52.	4-F	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-OCH(Me)-COOH	5
53.	3-Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-OCH(Me)-COOH	
54.	2,4-di-Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-OCH(Me)-COOH	10
55.	3-CF <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-OCH(Me)-COOH	
56.	2-OCH <sub>3</sub> -5-Cl	"	4-OCH(Me)-COOH	
57.	4-CN	CH=CH-CO	4-OCH(Me)-COOH	15
58.	X <sub>4</sub> -F	CH=CH-CO	X <sub>4</sub> 4-OCH(Me)-COOH	
59.	4-CN	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO	4-OCH(Me)-COOH	
60.	4-F	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO	4-OCH(Me)-COOH	20
61.	4-Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-OCH(Me)-COOH	
62.	4-Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	4-OCH(Me)-COOH	
63.	4-Cl	NH	4-OCH(Me)-COOH	25
64.	H	NHCO	4-OCH(Me)-COOH	
65.	H	NHCH <sub>2</sub>	4-OCH(Me)-COOH	
66.	4-Cl	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-OCH <sub>2</sub> -COOH	30
67.	4-Cl	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-OCH(Me)-COOH	
68.	4-Cl	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-OC(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-CO-NHMe	139-141
69.	4-Cl	"	4-OC(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH	35
				134-135
70.	4-Cl	CH=CH-CO	3-OH	124-125
71.	4-Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO	3-OCH <sub>2</sub> -COOH	117-119
72.	H	CH <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub>	4-OCH <sub>2</sub> -COOH xHCl	222-224
73.	3-Cl	"	4-OCH <sub>2</sub> -COOH xHCl	232-234
74.	4-Cl	"	4-OCH <sub>2</sub> -COOH xHCl	244-245
75.	H	"	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH xHCl	172-174
76.	4-Cl	"	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH xHCl	215-218
77.	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-OCH <sub>2</sub> -COOH	94-95
78.	4-Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-OCH <sub>2</sub> -COOH	112-113
79.	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	3-OCH <sub>2</sub> -COOH	78-79
				55

Im Nachfolgenden werden beispielhaft experimentelle Verfahren zur Darstellung neuer Verbindungen beschrieben:

60

#### Ausführungsbeispiele

##### Beispiel 1

2-[4-[3-(4-Cyanophenyl)propyl]phenoxy]propionsäure

65

a) 4'-Hydroxy-4-carboxy-chalcon

Zu einer Lösung aus 150 ml Wasser, 14.0 g (0.35 mol) Natriumhydroxid und 13.6 g (0.1 mol) 4-Hydroxyacetophenon unter Stickstoff gibt man 15.0 g (0.1 mol) 4-Carboxybenzaldehyd und lässt 36 Std. reagieren. Dann wird Wasser zugegeben, zweimal mit Essigester extrahiert und die wässrige Phase mit verd. HCl auf pH 7 gebracht. Man saugt das ausgefallene Produkt ab und wäscht es mit Wasser. Nach Trocknen und Umkristallisieren aus Ethanol erhält man 22.0 g (82% d. Th.) Produkt mit dem Schmp. 283–284°C.

b) 4-[3-(4-Hydroxyphenyl)propyl]benzoësäure

10 22.0 g (81 mol) des Chalkons werden in einem Gemisch aus 800 ml THF, 3.5 ml 70-proz.  $\text{HClO}_4$  und 5 g 10-proz. Palladiumkohle zwei Std. bei 20°C und 40 mbar hydriert. Nach Abtrennen des Katalysators wird eingedampft. Ausb. 20.5 g (98% d. Th.), Schmp. 129–131°C (Toluol).

c) 4-[3-(4-Acetoxyphenyl)propyl]benzoësäure

15 20 g (78 mmol) der Hydroxyverbindung aus b) werden mit 40 ml (246 mmol) Acetanhydrid und 1.0 g Dimethylaminopyridin eine Std. lang bei 0°C gerührt. Dann setzt man bei 0°C 20 ml Ethanol zu, röhrt 5 min und gibt dann 600 ml Wasser zu. Man extrahiert mit Ether, trocknet die Etherphase ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und dampft ein. Der Rückstand wird aus 66-proz. Ethanol umkristallisiert. Ausb. 12.0 g (51% d. Th.), Schmp. 134–136°C.

d) 4-[3-(4-Acetoxyphenyl)propyl]benzamid

20 Ein Gemisch aus 12.0 g (40 mmol) der nach c) hergestellten Benzoësäure, 20 ml (0.27 mmol) Thionylchlorid und drei Tropfen DMF wird zwei Std. bei 60°C gerührt. Dann dampft man zur Trockne ein, löst den Rückstand in Methylenechlorid und begast bei 0°C bis zur vollständigen Amidierung mit Ammoniak. Man dampft ein und wäscht mit kaltem Methylenchlorid. Ausb. 11.4 g (95.3% d. Th.), Schmp.: 104–106°C (Ethanol).

e) 4-[3-(4-Hydroxyphenyl)propyl]benzamid

30 Man röhrt ein Gemisch aus 11.4 g (38 mmol) der nach d) erhaltenen Acetoxyverbindung, 45 ml 2N–NaOH (90 mmol) und 90 ml Ethanol 20 min lang bei 50°C, destilliert dann das Ethanol ab und verdünnt mit Wasser. Durch Ansäuern mit 2N–HCl wird das Phenol ausgefällt. Man saugt ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Ausb. 9.1 g (93% d. Th.), Schmp. 174–175°C (Ethanol).

f) 2-[4-[3-(4-Aminocarbonyl-phenyl)propyl]phenoxy]propionsäuremethylester

40 Ein Gemisch aus 7.0 g (27.5 mmol) des nach e) erhaltenen Phenols, 100 ml Butanon und 9.5 g (69 mmol) wasserfreiem, pulverisiertem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  wird 15 min lang bei 80°C gerührt, dann gibt man nach einander eine Spatelspitze Kaliumiodid und einige mg Kronenether Crown (18,6) sowie 5.0 g (30 mmol) 2-Brom-propionsäuremethylester zu und röhrt 16 Std. bei 80°C. Dann wird warm abgesaugt, das Filtrat eingedampft und der Rückstand mit Isohexan zur Kristallisation gebracht. Man saugt ab und trocknet. Ausb. 9.2 g (98.3% d. Th.), Schmp. 102–103°C (Essigester).

45 g) 2-[4-[3-(4-Cyanophenyl)propyl]phenoxy]propionsäuremethylester

50 Man löst 9.0 g (2.9 mmol) des nach f) erhaltenen Carbonamids bei 140°C in 90 ml Toluol, gibt 7.0 g (5.6 mmol) Phosphorpentoxid zu und röhrt nun 10 min bei 140°C. Nach dem Abkühlen dekantiert man das Toluol ab, behandelt das Ungelöste zweimal mit heißem Essigester und vereinigt die Essigester-Extrakte mit der Toluolphase. Die organische Lösung wird eingedampft, und es bleiben 7.2 g (85% d. Th.) Produkt in Form eines farblosen Öles zurück. Praktisch analysenrein.

h) Titelverbindung

55 Ein Gemisch aus 7.0 g (20 mmol) des nach g) hergestellten Esters, 20 ml 2N–NaOH und 40 ml Ethanol wird eine Stunde lang bei 50°C gerührt, dann destilliert man das Ethanol ab. Man verdünnt den Rückstand mit Wasser, schüttelt die wässrige Phase zur Beseitigung von Neutralstoffen zweimal mit Ether aus und säuert sie schließlich mit verd. HCl an.

60 Die saure Lösung wird dreimal mit Ether extrahiert. Man trocknet den Ether ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), dampft ein und chromatographiert das zurückbleibende Rohprodukt mittels Kurzsäule an Kieselgel Nr. 60 und dem Laufmittel Methylenchlorid + 1% Essigsäure. Ausb. 5.0 g (74.6% d. Th.) farbloses Öl.

Beispiel 2

[4-[3-(4-Chlorphenyl)propyl]phenol]

a) 4'-Hydroxy-4-chlor-chalkon

65 Man löst 13.6 g (0.1 mol) 4-Hydroxy-acetophenon in einer Lösung aus 10.0 g NaOH und 100 ml Wasser, gibt

14.1 g (0.1 mol) 4-Chlorbenzaldehyd zu und führt nun unter Stickstoff 48 Std. bei Raumtemperatur. Danach wird mit Wasser verdünnt, mit verd. HCl angesäuert und der ausfallende Niederschlag abgesaugt. Nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen (i. Vak. über KOH) Ausb. 23.8 g (92% d. Th.), Schmp. 187°C (Methanol).

## b) Titelverbindung 5

Ein Gemisch aus 22.0 g (85 mmol) 4'-Hydroxy-4-chlorchalkon, 500 ml Methanol, 10 ml conc. HCl und 5 g 10-proz Palladiumkohle wird bei Raumtemperatur und Normaldruck in einer Schüttelapparatur mit Wasserstoff bis zur beendeten Aufnahme begast. Dann saugt man den Katalysator ab, dampft i. Vak. ein und löst den Rückstand in Ether. Die Etherphase wird durch Ausschütteln mit gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutral gewaschen, dann trocknet man mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und dampft ein. Es folgt eine Reinigung an einer RP-18-Mitteldruck-Chromatographiesäule mit dem Laufmittel Methanol:Wasser = 8 : 2 Vol.-Ausb. 14.2 g (68% d. Th.).

## Beispiel 3 10

2-[4-[3-(4-Chlorphenyl)propyl]phenoxy]propionsäure 15

## a) 2-[4-[3-(4-Chlorphenyl)propyl]phenoxy]propionsäure-methylester

Wird aus 4-[3-(4-Chlorphenyl)propyl]phenol (s. o.) und 2-Brom-propionsäuremethylester in Analogie zu Beispiel 1f dargestellt. Das Produkt wurde in ungereinigter Form (Öl, Ausb. nahe 100%) in die unter b) beschriebene Verseifung eingesetzt.

## b) Titelverbindung 20

Das Gemisch aus 6.3 g (18.9 mmol) nach a) dargestelltem Ester, 60 ml Methanol und 30 ml 2N-NaOH wird 4 Std. bei 50°C gerührt, dann dampft man das Methanol i. Vak. ab und fällt mittels verd. HCl die Säure aus. Sie wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. über KOH getrocknet. Ausb. 5.3 g (88% d. Th.), Schmp. 81–82°C (Heptan). 25

## Beispiel 4 30

2-[4-[2-(Benzoylamino)ethyl]phenoxy]ethanol

Eine Suspension aus 60 ml abs. Toluol, 8.0 g (33 mmol) 4-[2-(Benzoylamino)ethyl]phenol und 4.7 g pulv., trocknem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wird 15 min bei 120°C gerührt, dann gibt man 5.8 g (66 mmol) Ethylenkarbonat zu und hält weitere zwei Std. auf 120°C. Man verdünnt mit Aceton, saugt heiß ab, dampft das Filtrat i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand aus Ethanol um. Ausb. 4.6 g (49% d. Th.), Schmp. 135–136°C. 35

## Beispiel 4a 40

In analoger Weise wird aus 3-[2-(Benzoylamino)ethyl]phenol und Ethylenkarbonat dargestellt:  
2-[3-(Benzoylamino)ethyl]phenoxy]ethanol Ausb. 61% d. Th., farbloses Öl.

## Beispiel 5 45

2-[4-[6-(4-Chlorphenyl)-1-oxo-hexyl]phenoxy]propionsäure

## a) -ethylester

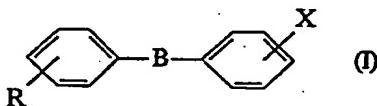
Ein Gemisch aus 8.1 g (35.7 mmol) 6-(4-Chlorphenyl)hexan säure, 6.9 g (35.7 mmol) 2-Phenoxypropionsäure-ethylester und 50 g Polyphosphorsäure wird unter Rühren 10 min lang auf 80°C gehalten und anschließend in Eiswasser eingerührt. Man extrahiert mit Ether, trocknet die Etherphase mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und dampft anschließend ein. Der Rückstand wird in Methylenechlorid gelöst. Man filtriert über eine kurze Kieselgel-Säule und dampft ein. Ausb. 10.2 g (71% d. Th.), farbloses Öl. 50

## b) Titelverbindung 55

Der Ester wird in Analogie zu Beispiel 1h) verseift und zum Schluß aus einem Cyclohexan-Toluol-Gemisch umkristallisiert. Ausb. 87% d. Th., Schmp. 74–76°C. 60

## Patentansprüche

## 1. Verwendung von Phenolen und Phenolderivaten der allgemeinen Formel I 65



zur Herstellung von Arzneimitteln mit fibrinogensenkender Wirkung,  
in der

R Wasserstoff oder ein bis drei Substituenten bedeutet, die unabhängig voneinander aus der Reihe Halogen, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Cyano oder Trifluormethyl ausgewählt sind,  
B eine unsubstituierte oder gegebenenfalls durch ein oder zwei Methylgruppen in beliebiger Stellung substituierte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit bis zu sechs C-Atomen symbolisiert, wobei eines der gesättigten C-Atome ersetzt sein kann durch ein Sauerstoffatom oder durch eine der Gruppen >NH, >C=O oder >CH—OH, und zwei benachbarte gesättigte C-Atome auch gemeinsam durch eine Gruppe —CONH— oder —NHCO— ersetzt sein können, und

X in meta- oder para-Stellung zu B steht und folgende Gruppen bedeutet:

- eine Hydroxygruppe oder eine von dieser abgeleitete C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkylurethan- oder substituierte oder unsubstituierte Phenylurethangruppe,
- eine unverzweigte oder eine durch eine oder zwei Methylgruppen in beliebiger Stellung substituierte C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkyloxy-, omega-Hydroxy-C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>-alkyloxy-, omega-Halogen-C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>-alkyloxy oder omega-Cyano-C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-alkyloxygruppe,
- eine von der omega-HydroxyC<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>-alkyloxygruppe abgeleitete C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkylurethan-, substituierte oder unsubstituierte Phenylurethan-, Phosphorsäureester-, aliphatische Carbonsäureesteroder, gegebenenfalls substituierte, Benzoësäureestergruppierung,
- eine Aminocarbonyl-C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-alkyloxy oder eine N-Hydroxy-aminocarbonyl-C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-alkyloxygruppe
- Carboxymethoxy, 1-Carboxy-ethoxy, 1-Carboxypropyloxy oder 3-Carboxy-propyloxy
- den Rest —O—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—O—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—COOH
- den Benzyloxyrest, der gegebenenfalls substituiert ist,

sowie deren Enantiomere, Diastereomere, Z- oder E-Isomere und gegebenenfalls deren physiologisch verträgliche Salze oder Ester.

2. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R in Bezug auf den Substituenten B 4- oder 3-Chlor, 4-Fluor, 4- oder 3-Trifluormethyl, 4-Methyl, 4-Methoxy, 4-Cyano, 2,4-di-Chlor oder 2-Methoxy-5-Chlor bedeutet.

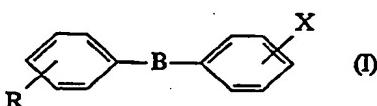
3. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest B die Gruppen —CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—, —CH=CH—CO—, —CO—CH=CH—, —NHCH<sub>2</sub>—, —CH<sub>2</sub>NH—, —CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>—, >CHOH, —NHCO—, —CONH—, —NHOCH<sub>2</sub>—, —CH<sub>2</sub>NHCO—, Carbonyl, unverzweigtes C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkylen oder unverzweigtes C<sub>2</sub>—C<sub>5</sub>-Alkylen carbonyl, insbesondere Ethylen-carbonyl, Trimethylencarbonyl und Pentamethylencarbonyl, bedeutet.

4. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest X in para-Stellung zu B steht und Hydroxy, Carboxymethoxy, 1-Carboxy-ethoxy, 1-Carboxy-propyloxy, 3-Carboxy-propyloxy, 2-Hydroxy-ethoxy, 3-Hydroxy-propyl-2-oxy, 3-Hydroxy-2-methyl-propyl-2-oxy, Propyl-2-oxy und den Rest —O—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—O—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—COOH bedeutet.

5. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß R 4-Chlor, 4-Trifluormethyl oder 4-Cyano bedeutet, B >CHOH, —CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—, Trimethylen, Trimethylencarbonyl oder Pentamethylencarbonyl ist, X in para-Stellung zu B steht und 1-Carboxy-ethoxy, Propyl-2-oxy, 3-Hydroxy-propyl-2-oxy darstellt oder den Rest —O—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—O—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—COOH darstellt.

6. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß R 4-Chlor bedeutet, X in para-Stellung zu B steht und der 1-Carboxy-ethoxy bedeutet und B Trimethylen, Trimethylencarbonyl oder Pentamethylencarbonyl darstellt.

7. Phenole und Phenolderivate der allgemeinen Formel I



60 in der

R Wasserstoff oder ein bis drei Substituenten bedeutet, die unabhängig voneinander aus der Reihe Halogen, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Cyano oder Trifluormethyl ausgewählt sind,  
B eine unsubstituierte oder gegebenenfalls durch ein oder zwei Methylgruppen in beliebiger Stellung substituierte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit bis zu sechs C-Atomen symbolisiert, wobei eines der gesättigten C-Atome ersetzt sein kann durch ein Sauerstoffatom oder durch eine der Gruppen >NH, >C=O oder >CH—OH, und zwei benachbarte gesättigte C-Atome auch gemeinsam durch eine Gruppe —CONH— oder —NHCO— ersetzt sein können, und

X in meta- oder para-Stellung zu B steht und folgende Gruppen bedeutet:

- eine Hydroxygruppe oder eine von dieser abgeleitete C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkylurethan- oder substituierte oder unsubstituierte Phenylurethangruppe,
- eine unverzweigte oder eine durch eine oder zwei Methylgruppen in beliebiger Stellung substituierte C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkyloxy-, omega-Hydroxy-C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>-alkyloxy-, omega-Halogen-C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>-alkyloxy oder omega-Cyano-C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-alkyloxygruppe,
- eine von der omega-Hydroxy-C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>-alkyloxygruppe abgeleitete C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkylurethan-, substituierte oder unsubstituierte Phenylurethan-, Phosphorsäureester-, aliphatische Carbonsäureesteroder, gegebenenfalls substituierte, Benzoësäureestergruppierung,
- eine Aminocarbonyl-C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-alkyloxy oder eine N-Hydroxy-aminocarbonyl-C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-alkyloxygruppe
- Carboxymethoxy, 1-Carboxy-ethoxy, 1-Carboxypropoxy oder 3-Carboxy-propoxy
- den Rest —O—(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—O—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—COOH
- den Benzoyloxyrest, der gegebenenfalls substituiert ist,

mit Ausnahme der Verbindungen, in denen

- a) B die Gruppe —CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>— bedeutet, R das Chloratom in para-Stellung ist, X in para-Stellung die Hydroxygruppe, Carboxymethoxy, 1-Carboxypropoxy oder der p-Chlorbenzoyloxyrest ist,
- b) R Wasserstoff und X in para-Stellung die Hydroxygruppe ist, während B die Gruppe —CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>— bedeutet,
- c) R das Chloratom in para-Stellung ist, B die Trimethylengruppe bedeutet und X in para-Stellung die Hydroxygruppe darstellt,
- d) X in para-Stellung der 1-Carboxy-ethoxy-Rest und R in para-Stellung das Chloratom ist, während B die Methylen-, Carbonyl- oder Aminomethylengruppe ist,
- e) X in para-Stellung den 3-Hydroxy-propyl-2-oxy-rest bedeutet, R in para-Stellung das Chloratom ist und B die Gruppe >CHOH bedeutet,

sowie deren Enantiomere, Diastereomere, E- oder Z-Isomere und gegebenenfalls deren physiologisch verträgliche Salze oder Ester.

8. Arzneimittel enthaltend neben pharmazeutischen Hilfs- oder Trägerstoffen mindestens ein Phenol oder Phenolderivat der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 7.

9. Verwendung von Phenolen oder Phenolderivaten der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 7 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von cardiovaskulären Erkrankungen.

10. Verwendung von Phenolen oder Phenolderivaten gemäß Anspruch 9 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der peripheren arteriellen Verschlußkrankheit, der coronaren Herzkrankheit und von cerebralen Durchblutungsstörungen.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**- Leerseite -**